

L3 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 2002 DERWENT INFORMATION LTD

AN 1989-017397 [03] WPIDS

DNC C1989-007834

TI New 9-halo prostaglandin analogues - with prostaglandin-like pharmacological activity.

DC B05

IN BUCHMANN, B; ELGER, W; LOGE, O; RADUCHEL, B; SKUBALLA, W; STURZEBECHER, C; THIERAUCH, K; VORBRUGGEN, H; RADUECHEL, B; STUERZEBECHER, C; VORBRUEGGEN, H; BUCKMANN, B; STURZEBECH, C S; THIERAUCH, K H

PA (SCHD) SCHERING BERLIN & BERGKAMEN AG; (SCHD) SCHERING AG

CYC 22

PI EP----299914 A 19890118 (198903)* DE 18p

R: AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

DE---3724189 A 19890126 (198905)

DE---3724190 A 19890126 (198905)

WO---8900559 A 19890126 (198907) DE

W: AU DK HU JP

ZA---8805154 A 19890329 (198919)

AU---8820785 A 19890213 (198921)

DK---8901327 A 19890317 (198933)

HU---51222 T 19900430 (199023)

~~JP---02502009~~ W 19900705 (199033) <--

EP---299914 B1 19930407 (199314) DE 21p

R: AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

DE---3880034 G 19930513 (199320)

IL-----87116 A 19930315 (199322)

CA---1322197 C 19930914 (199343)

ES---2054860 T3 19940816 (199434)

IE-----62483 B 19950208 (199518)

DK---170889 B 19960304 (199615)

JP---2716986 B2 19980218 (199812) 15p

~~US---5891910~~ A 19990406 (199921)

~~US---6225347~~ B1 20010501 (200126)

ADT EP----299914 A 1988EP-0730162 19880715; DE---3724189 A 1987DE-3724189

19870717; DE---3724190 A 1987DE-3724190 19870717; WO---8900559 A

1988WO-DE00452 19880715; ZA---8805154 A 1988ZA-0005154 19880715;

JP--02502009 W 1988JP-0505992 19880715; EP----299914 B1 1988EP-0730162

19880715; DE---3880034 G 1988DE-3880034 19880715, 1988EP-0730162 19880715;

IL-----87116 A 1988IL-0087116 19880715; CA---1322197 C 1988CA-0572235

19880715; ES---2054860 T3 1988EP-0730162 19880715; IE-----62483 B

1988IE-0002189 19880718; DK---170889 B 1988WO-DE00452 19880715,

1989DK-0001327 19890317; JP--2716986 B2 1988JP-0505992 19880715,

1988WO-DE00452 19880715; US--5891910 A Cont of 1988US-0220291 19880718,

Cont of 1989US-0383773 19890724, Cont of 1990US-0588522 19900925, Cont of

1991US-0709053 19910603, Div ex 1992US-0838658 19920221, Cont of

1994US-0313667 19940927, 1995US-0467888 19950606; US---6225347 B1 Cont of

1988US-0220291 19880718, Cont of 1989US-0383773 19890724, Cont of

1990US-0588522 19900925, Div ex 1991US-0709053 19910603, Cont of

1992US-0838658 19920221, 1994US-0313667 19940927

FDT DE---3880034 G Based on EP---299914; ES---2054860 T3 Based on

EP----299914; DK---170889 B Previous Publ. DK---8901327; JP---2716986 B2

Previous Publ. JP--02502009, Based on WO---8900559

PRAI 1987DE-3724189 19870717; 1987DE-3724190 19870717

AB EP 299914 A UPAB: 19930923

9-Halo prostaglandins of formula (I) and their salts and cyclodextrin

clathrates are new: (where Z = a gp. of formula Z1 or Z2 = Hal = Cl or F;

R1 = CH2OH, COOR2 or CONHR3; R2 = H, alkyl, cycloalkyl, aryl or

heterocyclyl; R3 = acyl or R2; A = CH2CH2, trans-CH=CH or C=C; W = free or

functionally modified CHO or MEOH with OH in the alpha or beta posn.; D =

1-10C linear, 2-10C branched or 3-10C cyclic alkylene opt. substd. by F; E

= O, S, a direct bond, C=C or CR6 = CR7; or D+E = a direct bond; R6 and R7

= H, Cl or 1-4C alkyl; R4 = free or functionally modified OH; R5 = H,

alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, opt. substd. aryl or heterocyclyl).

USE/ADVANTAGE - (I) have the same activity spectrum as the corresp.

natural prostaglandins but with better specificity and stability and a

longer-lasting action. They have gastrointestinal, hepatic, renal and

pancreatic cytoprotective activity and antiulcer activity, and inhibit

gastric secretion, and have higher luteolytic and abortifacient activity

than natural prostaglandins. They may also be used to induce menstruation,

to synchronise oestrus in animals and for cervical dilation. They also have bronchospasmolytic, nasal decongestant, hypotensive, antiarrhythmic and thrombocyte aggregation inhibitory activity, and may also be used to influence psychic processes, e.g. sleep.

0/0

⑫ 公表特許公報(A)

平2-502009

⑬ 公表 平成2年(1990)7月5日

⑭ Int. Cl.³C 07 C 35/48
A 61 K 31/557
C 07 C 29/62

識別記号

AEL

庁内整理番号

8827-4H
7375-4C
8827-4H※

審査請求 未請求

予備審査請求 未請求

部門(区分) 3(2)

(全14頁)

⑮ 発明の名称 9-ハロゲン-(Z)-プロスタグランジン誘導体、その製法及び薬剤としてのその使用

⑯ 特 願 昭63-505992

⑰ 出 願 昭63(1988)7月15日

⑱ 翻訳文提出日 平1(1989)3月16日

⑲ 国際出願 PCT/DE88/00452

⑳ 国際公開番号 WO89/00559

㉑ 国際公開日 平1(1989)1月26日

優先権主張 ㉒ 1987年7月17日 ㉓ 西ドイツ(DE) ㉔ P3724189.3

⑳ 発 明 者 ブーフマン, ベルント

ドイツ連邦共和国 1000 ベルリン 21 フレミングシュトラッセ
5アー

㉕ 出 願 人 シーリング アクチエンゲゼルシャフト

ドイツ連邦共和国 ベルリン ウント ベルクカーメン D-1000
ベルリン 65 ミミュレルストラッセ 170/78

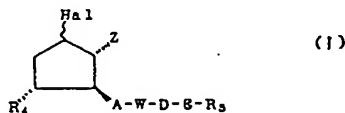
㉖ 代 理 人 弁理士 矢野 敏雄 外1名

㉗ 指 定 国 AU, DK, HU, JP

最終頁に続く

請求の範囲

1 式 I :

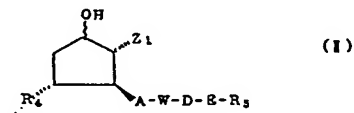


(式中 Z は基 $\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---R}_1$ 又は $\text{---CH}_2\text{---CH}(\text{OR}_2)\text{---R}_1$ を表わし、Hal は α -又は β -位の塩素-又は弗素原子を表わし、 R_1 は基 CH_2OH 又は ---C(=O)OR_2 を表わし、ここで R_2 は水素原子、アルキル-、シクロアルキル-、アリール-又は複素環式基を表わし、又は R_1 は基 ---C(=O)NHR_3 を表わし、ここで、 R_3 は置換基又は基 R_2 を表わし、A は $\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$ 、トランス- CH=CH--- 又は ---C=C--- 基を表わし、W は遊離又は官能的に変えられたヒドロキシメチレン基又は遊離又は官能的に変えられた $\text{---C(CH}_3\text{)(OH)---}$ 基

を表わし、この際各々の OH-基は α -又は β -位であつてよく、D 及び B は一様になつて直接結合を表わすか又は D は弗素原子により置換されていてもよい 1~10 個の C-原子を有する直鎖の、2~10 個の C-原子を有する分枝鎖の又は 3~10 個の C-原子を有する環状のアルキレン基を表わし、かつ B は酸素-又は硫黄原子、直接結合、 ---C=C--- 結合又は $\text{---CR}_6\text{---CR}_7\text{---}$ 基を表わし、この際 R_6 及び R_7 は異なつていて、水素

原子、塩素原子又は $\text{C}_1\text{---C}_6$ -アルキル基を表わし、 R_4 は遊離又は官能的に変えられたヒドロキシ基を表わし、 R_3 は水素原子、アルキル-、ハロゲンで置換されたアルキル-、シクロアルキル-、置換又は非置換のアリール-又は複素環式基を表わす)の 9-ハロゲン-(Z)-プロスタグランド誘導体及び R_2 が水素原子を表わす場合には、生理学的に認容性の塩基との塩及びそのシクロデキストリンクラスレート。

2 自体公知の方法で式 II :



(式中 Z_1 は基 $\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---R}_1$ 又は $\text{---CH}_2\text{---CH}(\text{OR}_2)\text{---R}_1$ を表わし、 R_1 は基 CH_2OH 又は ---C(=O)OR_2 を表わし、この際 R_2 はアルキル、シクロアルキル、アリール又は複素環式基を表わし又は R_1 は基 ---C(=O)NHR_3 を表わし、この際 R_3 は置換基、アルキル-、シクロアルキル-、アリール-又は複素環式基を表わしかつ A、D、B 及び R_6 は前記のものである)の化合物を、 R_4 及び W 中の遊離 OH-基を前もつて保護した後、

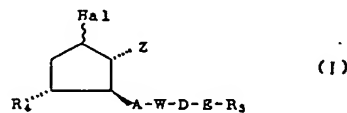
a) 中間のスルホン酸エステルを介して、一般式 III :



(式中 R_0 はリチウム、ナトリウム、カリウム又はテトラアルキル-もしくはトリアルキルベンジル-アンモニウムを表わし、この際アルキルは飽和された $C_1 \sim C_6$ -基を表わしかつ X は弗素又は塩素を表わす) のハロゲンと反応させるか又は

b) 試薬ジエチルアミノ硫酸トリフルオリド (DAST) と反応させて、式中 Hal が α -又は β -位の弗素原子である式 I の化合物にするか又は四塩化炭素もしくはヘキサクロルエタン/トリフェニルホスフィンと反応させて、式中 Hal が α -又は β -位の塩素原子である式 I の化合物にし、かつ引続いて任意の順序で保護されたヒドロキシ基を遊離し、かつ/又は遊離のヒドロキシ基をエステル化又はエーテル化し、かつ/又は二重結合を水素添加し、かつ/又はエステル化されたカルボキシル基 ($R_1 = -C(=O)OR_2$) を塩化し、かつ/又は遊離のカルボキシル基 ($R_2 = H$) をアミド ($R_1 = -C(=O)NHR_3$) 又は塩に変え、かつ/又は遊離の又はエステル化されたカルボキシル基 ($R_1 = -C(=O)OR_2$) を還元し、かつ/又は遊離のカルボキシル基 ($R_2 = H$) を塩に変えることを特徴とする 9-ハロゲン-(Z)-プロスタグリン誘導体の製法。

3. 1 種又は複数の請求項 1 記載の 9-ハロゲン-(Z)-プロスタグリン誘導体及び常用の助-及び成形剤よりなる薬剤。



(式中 Z は基 $\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---R}_1$ 又は $\text{---CH=CH---O---CH}_2\text{---CH}_2\text{---R}_1$ を表わし、 Hal は α -又は β -位の塩素-又は弗素原子を表わし、 R_1 は基 CH_2OH 又は $-C(=O)OR_2$ を表わし、ここで R_2 は水素原子、アルキル-、シクロアルキル-、アリール-又は複素環式基を表わすか又は R_1 は基 $-C(=O)NHR_3$ を表わし、ここで R_3 は酸残基又は基 R_2 を表わし、 A は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、トランス- $-\text{CH}=\text{CH}-$ 又は $-\text{C}=\text{C}-$ 基を表わし、 W は遊離の又は官能的に変えられたヒドロキシメチレン基又は遊離の又は官能的に変えられた $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})-$ 基を表わし、この際各々の $\text{OH}-$ 基は α -又は β -位であつてよく、 D 及び B は一稀になつて直接結合を表わすか又は D は、弗素原子によつて置換されてよい 1~10 個の C -原子を有する直鎖の、2~10 個の C -原子を有する分枝鎖の又は 3~10 個の C -原子を有する環状のアルキレン基を表わし、かつ B は酸素-又は硫黄原子、直接結合、 $-\text{C}=\text{C}-$ 結合又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 基を表わし、この際 R_6 及び R_7 は異なつていて、水素原子、塩素原子又は $C_1 \sim C_6$ -アルキル基を表わし、 R_8 は遊離の又は官能的に変えられたヒドロキシ基を表わし、 R_9 は水素原子、アルキル

9-ハロゲン-(Z)-プロスタグリン誘導体、その製法及び薬剤としてのその使用

本発明は新規の 9-ハロゲン-(Z)-プロスタグリン誘導体、その製法並びに薬剤としてのその使用に関する。

プロスタグリン及びその類似体の極めて広範囲の公知技術水準から、これらの物質群がそれらの生物学的及び薬物学的特性に基づき、ヒトを含む哺乳動物の治療に相当であることが知られている。しかしながら薬剤としてのその使用は屢々困難に突き当たる。殆んど天然プロスタグリンは、種々の酵素的過程によつてあまりにも急速に代謝分解されるので、治療目的には短すぎる作用時間を有する。全ての構造変更は作用時間並びに作用の選択性を高めるといふ目的を有する。

ところで、新規の 9-ハロゲン-(Z)-プロスタグリン誘導体は、天然のプロスタグリン及びその誘導体よりも優れた作用特性、より良好な作用及びより長い作用時間を有しかつ経口投与に好適であることが判明した。

本発明は、式 I :

9-ハロゲンで置換されたアルキル-、シクロアルキル-、置換又は非置換のアリール-又は複素環式基を表わす) の 9-ハロゲン-(Z)-プロスタグリン誘導体及び R_2 が水素原子を表わす場合には生薬学的に認容性の塩基としてのその塩及びそのシクロデキストリンクラスレート (Cyclodextrinchlathrate) に関する。

アルキル基 R_2 としては、1~10 個の C -原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、デシルが考慮される。アルキル基 R_2 はハロゲン原子、アルコキシ基、置換又は非置換のアリール-もしくはアロイル基、ジアルキルアミノ及びトリアルキルアンモニウムの 1 個又は数個によつて置換されてよく、この際 1 個の置換が有利である。置換基としては例えば弗素、塩素又は臭素、フェニル、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メトキシ、エトキシが挙げられる。有利なアルキル基 R_2 としては 1~4 個の C -原子を有するもの、例えばメチル、エチル、プロピル、ジメチルアミノプロピル、イソブチル、ブチルが挙げられる。

アリール基 R_2 としては置換又は非置換のアリール基、例えばフェニル、1-ナフチル及び 2-ナフチルがこれに該当し、これらはそれぞれ 1~3 個のハロゲ

ン原子、フェニル基、各々1個のC-原子を有する1〜3個のアルキル基、クロルメチル-、フルオルメチル-、トリフルオルメチル-、カルボキシル-、ヒドロキシ-又は1〜4個のC-原子を有するアルコキシ基によつて置換されてよい。例えば希素、塩素、アルコキシ又はトリフルオルメチルによるフェニル環の3-及び4-位における置換又はヒドロキシによる4-位における置換が有利である。

シクロアルキル基 R_2 は環中に3〜10、殊に5及び6個の炭素原子を有してよい。環は1〜4個の炭素原子を有するアルキル基によつて置換されてよい。例えばシクロペンチル、シクロヘキシル及びメチルシクロヘキシルが挙げられる。

複素環基 R_2 としては、5-及び6-員の複素環が重要であり、これは少なくとも1個のヘテロ原子、殊に窒素、酸素又は硫黄を有する。例えば2-フリル、2-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、3-フリル、3-チエニル、2-テトラゾリル等が挙げられる。

酸残基 R_2 としては生体学的に認容性の酸残基が重要である。酸としては、脂防族、環状脂防族、芳香族、芳香脂防族系及び複素環系に属する1〜15個の炭素原子を有する有機カルボン酸及びスルホン酸が適当である。これらの酸は飽和、不飽和及び/又は多塩基性

である及び/又は常置に置換されてよい。置換基の例としては、アルキル-、ヒドロキシ-、アルコキシ-、オキシ-又はアミノ基又はハロゲン原子が挙げられる。例えば次のカルボン酸が挙げられる：琥珀酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ペレリアン酸、イソペレリアン酸、カプロン酸、エナント酸、カプリル酸、パラルゴン酸、カプリン酸、ウンデシル酸、ラウリン酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、ペンタデシル酸、トリメチル酢酸、ジエチル酢酸、 ϵ -ブチル酢酸、シクロプロピル酢酸、シクロペンチル酢酸、シクロヘキシル酢酸、シクロプロパンカルボン酸、シクロヘキサカルボン酸、フェニル酢酸、フェノキシ酢酸、メトキシ酢酸、エトキシ酢酸、モノ-、ジ-及びトリクロル酢酸、アミノ酢酸、ジエチルアミノ酢酸、ピペリジノ酢酸、モルホリノ酢酸、乳酸、コヘク酸、アジピン酸、安息香酸、ヘロゲン-、トリフルオルメチル-、ヒドロキシ-、アルコキシ-又はカルボキシ-基で置換された安息香酸、ニコチン酸、イソニコチン酸、フラン-2-カルボン酸、シクロペンチルプロピオン酸。有利なアシル基としては10個までの炭素原子を有するものが考慮される。スルホン酸としては例えば1〜10個のC-原子を有するアルカンスルホン酸、例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、イソプロパンスルホン酸及びブタンスルホン酸並びに β -クロルエタンスルホン酸、シクロペンタンスルホン酸、シク

ロヘキサンスルホン酸、ベンゾールスルホン酸、p-トルオールスルホン酸、p-クロルベンゾールスルホン酸、N,N-ジメチルアミノスルホン酸、N,N-ジエチルアミノスルホン酸、N,N-ビス(β -クロルエチル)アミノスルホン酸、N,N-ジイソブチルアミノスルホン酸、N,N-ジブチルアミノスルホン酸、ピロリジノ-、ピペリジノ-、ピペラジノ-、N-メチルピペラジノ-及びモルホリノスルホン酸が重要である。1〜4個のC-原子を有するアシル基もしくはアルカンスルホン酸残基が特に有利である。

W及び R_4 中のヒドロキシ基は、例えばエーテル化又はエステル化によつて官能的に変えられてよく、この際W中の変えられたヒドロキシ基は α -又は β -位であつてもよく、この際遊離のヒドロキシ基が有利である。

エーテル-及びアシル基としては当業者に公知の基がこれに該当する。容易に離脱可能なエーテル基、例えばテトラヒドロピラニル-、テトラヒドロフランニル-、 α -エトキシエチル-、トリメチルシリル-、ジメチル- ϵ -ブチル-シリル-、ジメチル-テタシル-シリル-、ジフェニル- ϵ -ブチル-シリル-及びトリペンシル-シリル基が有利である。アシル基としては R_2 のために有機カルボン酸で挙げられたものと同様のものが重要であり、つまり例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル及びペンタイル基が挙げられる。

アルキル-及びアルケニル基 R_3 としては、直鎖及び分枝鎖の1〜10個のC-原子を有するアルキル-及び2〜10、特に1〜6もしくは2〜6個のC-原子を有するアルケニル基が重要であり、これらは場合により、置換又は非置換のフェニル、1〜4個のC-原子を有するアルキル又はハロゲンにより置換されてよい。例えばメチル、エチル、プロピル、イソブチル、 ϵ -ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ブタニル、イソブタニル、プロペニル、ペンタニル、ヘキセニル並びにベンジルが挙げられ、かつD及びBが一様になつて直接結合を要する場合には、場合により1-位において希素又は $C_1 \sim C_6$ -アルキルで置換された2〜6個のC-原子を有するアルケニル基が挙げられる。アルケニル基としては次のものがこれに該当する：エチニル、プロピン-1-イル、プロピン-2-イル、1-メチルプロピン-2-イル、1-フルオルプロピン-2-イル、1-エチルプロピン-2-イル、1-フルオルブタン-2-イル、ブタン-2-イル、ブタン-3-イル、1-メチルブタン-3-イル、1-メチルペンタン-3-イル、1-フルオルペンタン-3-イル、1-メチルペンタン-2-イル、1-フルオルペンタン-2-イル、1-メチルペンタン-4-イル、1-フルオルペンタン-4-イル、ヘキシン-1-イル、1-メチルヘキシン-2-イル、1-フルオルヘキシン-2-イル、1

-メチルヘキシ-3-イル、メチルヘキシ-4-イル、ヘキシ-3-イル、1,1-ジメチルプロピ-2-イル、1,1-ジメチルブタン-3-イル、1,1-ジメチルペンタン-3-イル、1,1-ジメチルペンタン-4-イル、1,1-ジメチルヘキシ-3-イル、1,1-ジメチルヘキシ-4-イル等。

アルキル-及びアルケニル基 R_3 の置換基としてのハロゲンには、臭素、塩素及び弗素がこれに該当する。塩素及び弗素が有利である。

シクロアルキル基 R_3 は環中に3~10、殊に3~6個の炭素原子を有してよい。この環は1~4個の炭素原子を有するアルキル基によつて置換されている。例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びメチル-シクロヘキシルが挙げられる。

置換もしくは非置換のアリール基 R_3 としては例えば次のものがこれに該当する：1~3個のハロゲン原子、フェニル基、各々1~4個のC-原子を有する1~3個のアルキル基、クロルメチル-、フルオルメチル-、トリフルオルメチル-、カルボキシル-、アルコキシ-又はヒドロキシ基によつて各々置換されているフェニル、1-ナフチル及び2-ナフチル。フェニル環の3-及び4-位における、例えば弗素、塩素、アルコキシ又はトリフルオルメチルによる置換及

び4-位におけるヒドロキシによる置換が有利である。

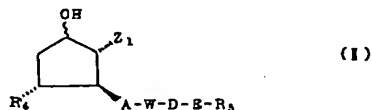
置換基 R_3 としては、少なくとも1個のヘテロ原子、殊に酸素、硫黄又は窒素を含有する5-及び6-員の置換基が重要である。例えば2-フリル、2-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、3-フリル、3-チエニル等が挙げられる。

アルケレン基 D としては、場合により炭素原子により置換されている1~10、特に1~5個のC-原子を有する直鎖又は分枝鎖の環状の、飽和及び不飽和の、殊に飽和のアルケレン基が重要である。例えば次のものが挙げられる：メチレン、フルオルメチレン、ジフルオルメチレン、エチレン、1,2-プロピレン、エチルエチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、1,1-ジフルオルエチレン、1-フルオルエチレン、1-メチルテトラメチレン、1-メチル-トリメチレン、1-メチレン-エチレン、1-メチレン-テトラメチレン、1-メチル-トリメチレン、2-メチル-テトラメチレン、1,1-トリメチレン-エチレン、1,2-メチレン-エチレン。二重結合が存在する場合に、それはアルケレン基中の2-、3-又は4-位に存在する。

塩形成のために、生化学的に相容性の塩の形成のために当業者に公知である無機及び有機塩基が適当で

ある。例えばアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウム及び水酸化カリウム、アルカリ土類金属水酸化物、例えば水酸化カルシウム、アンモニウム、アミン、例えばエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミン、モルホリン、トリス-(ヒドロキシメチル)-メチルアミン等が挙げられる。

更に本発明は、本発明による式Iの9-ハロゲン-(Z)-プロスタグランド誘導体の製法に関し、これは、自公知の方法で式I：



〔式中 Z_1 は基 $\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---R}_1$ 又は $\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---O---R}_1$ を表わし、9-OH-基は α -又は β -位であつてよくかつ R_1 は基 ---C(=O)OR_2 を表わし、ここで R_2 はアルキル、シクロアルキル、アリール又は置換基を表わし又は R_1 は基 ---C(=O)NHR_3 を表わし、この際 R_3 は置換基、ア

ルキル-、シクロアルキル-、アリール-又は置換基を表わしかつ A、D、B 及び R_3 は前記のものである〕の化合物を、 R_4 及び W 中の遊離 OH-基を前もつて保護した後、

a) 中間のスルホン酸エステルを介して、一般式II：



〔式中 R_5 はリチウム、ナトリウム、カリウム又はテトラアルキル-もしくはトリアルキルベンジル-アンモニウムを表わし、Cの隣アルキルは飽和 $C_1\text{---}C_6$ -基として表わされかつ X は弗素又は塩素を表わす〕のハロゲンと反応させるか、又は

b) 試薬ジエチルアミノ硫酸トリフルオリド (DAST) と反応させて、式中 HaL が α -又は β -位の炭素原子である式Iの化合物とし又は四塩化炭素もしくはヘキサクロルエタン/トリフェニルホスフィンと反応させて、式中 HaL が α -又は β -位の炭素原子である式Iの化合物としかつ引続き任意の順序で保護されたヒドロキシ基を遊離しかつ/又は遊離のヒドロキシ基をエステル化又はエーテル化しかつ/又は二重結合を水素添加しかつ/又はエステル化されたカルボキシル基 ($R_1\text{---C(=O)OR}_2$) を遊離しかつ/又は遊離のカルボキシル基 ($R_2\text{---H}$) をアミド ($R_1\text{---C(=O)NHR}_3$) 又は塩に変えかつ/又は遊離又はエステル化のカルボキシル基 ($R_1\text{---C(=O)OR}_2$) を還元することを特徴とする。

式Iの化合物への式IIの化合物の変換は先ず当業者に公知の方法でスルホン酸クロリド又はスルホン酸無水物を用いてスルホン酸エステルに変換すること及び引続いて不活性の溶剤、例えばベンゼン、トルエン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、塩化メ

ナレン、アセトニトリル、ホルムアミド中で、 $0^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、特に $20^{\circ}\text{C}\sim 70^{\circ}\text{C}$ の温度で式Iのヘロゲンと反応させることにより行なわれる。

式Iの化合物と四塩化炭素及びトリフェニルホスフィン又はヘキサクロルエタン/トリフェニルホスフィンとを反応させて式Iの化合物にすることは不活性溶剤、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、塩化メチレン中で $0^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$ 、特に $20^{\circ}\text{C}\sim 45^{\circ}\text{C}$ の温度で塩基、例えばピリジン、トリエチルアミン等の存在で行なわれる。

式Iの化合物の式中Halが弗素原子を有する式Iの化合物への置換は、ジエチルアミノ硫酸トリフルオリドを用いて溶剤、例えばジクロルメタン中で $-120^{\circ}\text{C}\sim 0^{\circ}\text{C}$ の温度、特に -70°C で、場合により三級塩基、例えばピリジンの存在で行なわれる。

β -位の9-ヒドロキシ基を有する式Iのアルコールを使用する場合には、9- α -位のヘロゲン原子を有する式Iの化合物が得られ、 α -位のヒドロキシ基を有するアルコールを使用する場合には9- β -位のヘロゲン原子を有する化合物が得られる。

式中 R_1 が $-\text{CH}_2\text{OH}$ -基を有する式Iの化合物への還元は、エステル又はカルボン酸の還元剤に相当する還元剤、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等を用いて実施される。溶剤としてはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキ

シタン、トリオキサンが重役である。還元は -30°C から使用される溶剤の沸点温度までの温度、特に $0^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ で行なわれる。

言的に変えられたヒドロキシ基の遊離は公知方法により行なわれる。例えばヒドロキシ保護基、例えばテトラヒドロピラニル基の脱離は有機酸、例えば、酢酸、酢酸、プロピオン酸等の水溶液中又は無機酸、例えば塩酸の水溶液中で実施される。溶解性の改善のために水と混合可能な不活性有機溶剤を有利に添加する。適当な有機溶剤は例えばアルコール、例えばメタノール及びエタノール及びエーテル、例えばジメトキシエタン、ジオキサン及びテトラヒドロフランである。テトラヒドロフランを有利に使用する。塩酸を $20^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$ の温度で実施する。

アシル基の遊離は例えばアルカリ金属-又はアルカリ土類金属炭酸塩又は一水酸化物を用いてアルコール又はアルコールの水溶液中で行なわれる。アルコールとしては脂肪族アルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等、特にメタノールがこれに該当する。アルカリ金属炭酸塩及び一水酸化物としてはカリウム-及びナトリウム塩が挙げられる。カリウム塩が有利である。

アルカリ土類金属炭酸塩及び一水酸化物としては例えば炭酸カルシウム、水酸化カルシウム及び炭酸バリウムが適当である。反応は $-10^{\circ}\text{C}\sim +70^{\circ}\text{C}$ 、特に

$+25^{\circ}\text{C}$ で行なわれる。

R_2 が1~10個のC-原子を有するアルキル基である

R_1 のエステル基 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_2$ の導入は、当業者公知の方法により行なわれる。

1-カルボキシ-化合物を例えばジアゾ炭素と目録公知の方法で反応させる。ジアゾ炭素水素でのエステル化は例えば、不活性溶剤中、特にジエチルエーテル中のジアゾ炭素水素の溶液を、同じ又は他の不活性溶剤、例えば塩化メチレン中の1-カルボキシ化合物と混合する。1~30分間で反応が終了した後、溶剤を除去しかつエステルを常法で精製する。ジアゾアルカン公知であるか又は公知の方法により製造することができる[オルガニク・リアクションズ(Org. Reactions)、第8巻、389~394頁、(1954年)]。

R_2 が置換された又は非置換のアリール基である R_1 のエステル基 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_2$ の導入は、当業者公知の方法により行なわれる。例えば1-カルボキシ化合物を相応するアリールヒドロキシ化合物とジシクロヘキシルカルボジイミドと共に適当な塩基、例えばピリジン、DMAP、トリエチルアミンの存在で不活性溶剤中で反応させる。溶剤としては塩化メチレン、塩化エチレン、クロロホルムが重役である。反応は $-30^{\circ}\text{C}\sim +50^{\circ}\text{C}$ の温度で、特に 10°C で実施する。

式中 R_2 が弗素原子を有する式Iのプロスタグラン

ジン誘導体は相応する無機塩基の適当な量で、中和下に塩に変えることができる。例えば化学量論的量の塩基を含有する水中に相応するPO-酸を溶解する場合に水の蒸発後又は水と混合可能な溶剤、例えばアルコール又はアセトンの添加後、固体の無機塩が得られる。

常法で行なわれるアミン塩の製造のために、PO-酸を例えば適当な溶剤、例えばエタノール、アセトン、ジエチルエーテル、アセトニトリル又はベンゼン中に溶かし、かつ少なくとも化学量論的量のアミンをこの溶液に添加する。この際塩が過剰固形で沈殿するか又は溶剤の蒸発後に常法で単離される。

R_1 のアミド基 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}_2$ の導入は、当業者公知の方法により行なわれる。式I($R_2=H$)のカルボン酸を先ず三級アミン、例えばトリエチルアミンの存在で、クロル酸イソブチルエステルで混合無水物に変える。この混合無水物と相応するアミドのアルカリ金属塩との又はアンモニア($R_2=H$)との又は相応するアミンの反応は、不活性溶剤又は溶剤混合物、例えばテトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルホスホートリアミド中で $-30^{\circ}\text{C}\sim +60^{\circ}\text{C}$ の温度で、特に $0^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ で行なわれる。

R_2 が置換基を有する R_1 のアミド基 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}_2$ の導入のためのもう1つの可能性は、遊離ヒドロキシ基が塩

合により中間保護されている ($R_2 = H$) の 1-カルボン酸と、式 IV :



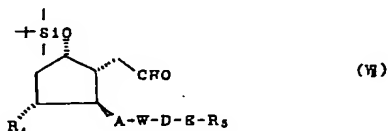
(式 IV 中 R_3 は前記のものである) の化合物との反応にある。

式 I ($R_2 = H$) の化合物と式 IV のイソシアネートとの反応は、場合により三級アミン、例えばトリエチルアミン又はピリジンの添加下に行なわれる。反応は層剤なしに、又は不活性層剤、殊にアセトニトリル、テトラヒドロフラン、アセトン、ジメチルアセトアミド、塩化メチレン、ジエチルエーテル、トルオール中で $-80^{\circ} \sim 100^{\circ}C$ の温度で、殊に $0 \sim 30^{\circ}C$ で行なわれてよい。

出発物質がプロスタジン基中に OH-基を有する場合に、この OH-基は同様に反応する。プロスタジン基中に遊離のヒドロキシ基を有する最終生成物を最終に所望の場合に、これが殊に容易に離脱可能なエーテル-又はアシル基によつて中間保護されている出発物質から出発するのが有利である。

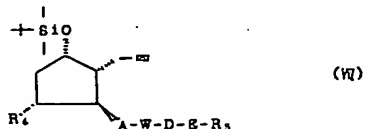
出発物質として用いられる、 9α -ヒドロキシ基及び ---CH=CH---R_1 とした Z_1 を有する式 I の化合物は公知であるか又は西ドイツ特許公開公報 (DB-OS) 第 2317019 号及び第 2320552 号明細書に挙げられた方法により製造することができる。

出発物質として用いられる、 9α -ヒドロキシ基及び



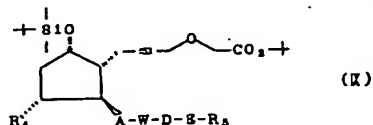
のアルデヒドにするか又はまず還元して相応するアルコールにし引続き酸化して式 VII のアルデヒドにする。

このアルデヒドを亜鉛の存在でテトラプロムメタン/トリフェニルホスフィンと反応させかつこれから得られる粗生成物をブチルリチウムで処理することによつて、式 VII :



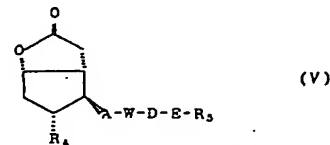
のアルケンを得る。

式 VII のアルケン例えばブチルリチウムで金属化しかつホルムアルデヒドと反応させた後に、こうして得られるプロパルmalアルコールを塩基性条件下でプロム酸- α - β -ブチルエステルでエーテル化しかつ式 VIII :

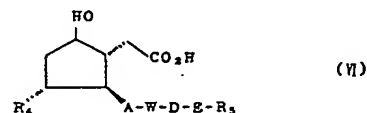


特表平2-502009(6)

び ---CH=CH---R_1 とした Z_1 を有する式 I の化合物は、例えば、自公知の方法で、式 V :



(式 V 中 A、D、E 及び R_3 は前記のものでありかつ R_4 及び W 中に存在する OH-基は塩基性に抵抗する保護基を、例えばジヒドロイラン (Dihydrofuran) でのエーテル化により過えている) のラクトンを塩基、例えば水酸化ナトリウムでの処理及び引続いて慎重な酸性化により式 VI :



のヒドロキシ酸に変えることによつて製造することができる。

この酸をジアゾメタンでエステル化しかつ遊離の OH-基をジメチル- α -ブチルシリルクロリドでエーテル化した後に、このエステルを当業者公知の方法で直接還元して式 IX :

のエステルを得る。

式 IX のアルケンエステルのリンドラー (Lindler) -水素添加及び引続いて 9 -位におけるシリル保護基の選択的離脱により、出発物質として用いられる 9α -ヒドロキシ基を有する式 I の化合物を得る。

9β -ヒドロキシ基を有する式 I の化合物は 9α -ヒドロキシ化合物から、例えばシンテ-ジス (Synthesis) 292~294 (1980) に記載された転換反応によつて得られる。

新規のプロスタグランジン誘導体は POB-誘導体比べてより大きな安定性で優れている。

新規の式 I のプロスタグランジン誘導体は重要な薬剤であり、それというのもこれは相応する天然のプロスタグランジンよりも突如に改善された (より高い特異性) 及び殊に突如に長い作用を同様の作用スペクトルで示すからである。

本発明による作用物質は細胞保護的及び収容液的作用を示し、分泌分泌を抑制しかつ従つて非ステロイドの炎症抑制物質の不所望な副作用を抑える働きをする。更にこれは肝臓、腎臓及び同様に解毒にも細胞保護的に作用する。

新規のプロスタグランジン誘導体は強力に黄体退縮 (luteolytic) 作用し、すなわち黄体退縮 (Luteolysis) の誘発のために相応する天然プロスタグランジンにおけるよりも突如に少ない投与量を必要と

する。

特に経口又は腔内投与による胚胎の誘発にも天然のプロスタグランジンに比較して新規のプロスタグランジン類似体の実施により少量が必要である。

豚卵ラット及び単嚢ラットの子宮での着床性子宮収縮の記録では、本発明による物質は天然プロスタグランジンにおけるよりも実際により有効でありかつその作用はより長く持続することを示している。新規のプロスタグランジン誘導体は、湯管内又は湯管外投与により月経を誘発すること又は妊娠を中絶することに適当である。更にこれは雄の哺乳動物、例えばイエウサギ、ウシ、ウマ、ブタ等における性周期の同期化に適当である。更に本発明によるプロスタグランジン誘導体は診断的又は治療的処置のための準備として頸部拡張に適當である。

本発明による抗受精作用を有する物質の良好な組織特異性は、他の平滑筋器官、例えばモルモット・回腸又は単離したイエウサギ・気管における実験で明らかであり、そこでは天然のプロスタグランジンによるよりも実際により少ない刺激が認められる。本発明による物質は気管支拡張的 (bronchospasmolytisch) にも作用する。更にこれは鼻粘膜の腫脹減退を生じさせる。

若干の化合物は血圧低下、心搏障害における調節及び血小板凝集への阻止作用を有し、それから生じる、

化合物の用量は、ヒトの患者に投与する場合には、1~1500 µg/kg/日である。

医薬的使用には作用物質を吸入用、経口用、湯管外又は局所 (例えば腔) 投与に適當な形に変えることができる。吸入には有利にエロゾル溶液を製造する。

経口投与には例えば錠剤、錠剤錠又はカプセル剤が適當である。

湯管外投与には無菌の注射可能な水性又は油性溶液を使用する。

腔投与には例えば坐薬が適當でありかつ常用である。

従つて本発明は同様に、シクロデキストリンクラスレートを含む式Iの化合物及び常用の助剤及び賦形剤を基礎とする薬剤に関する。

本発明による作用物質がガレックス製剤で公知及び常用の助剤と組合せて、例えば胚胎の誘発のため、月経周期調節のため、分娩誘発のため、高血圧症の治療のため又は胃腸障害の治療のため、例えば胃・及び十二指腸潰瘍の発症のための薬剤の製造に用いる。この目的のため、しかし同様に他の使用のために、製剤は活性化合物0.01~100mgを含有してよい。

本発明を次の実施例につき詳説するが、これに限定されるものではない。

例 1

(4Z, 13E) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロル-11, 15-ジヒドロキシ-16, 16-

例えば冠状動脈性心疾患及び心梗塞における使用可能性を併なう。新規のプロスタグランジンは、例えばβ-遮断剤、利尿剤、ホスホジエステラーゼ阻害剤、カルシウム拮抗剤、トロンボキサン (Thromboxan) 拮抗剤、トロンボキサンシンターゼ及びシクロオキシゲナーゼ阻害剤、凝固阻害物質、例えば纖維素溶解剤 (Fibrinolytika)、ロイコトリエン (Leukotrien) 拮抗剤、ロイコトリエンシンターゼ阻害剤及び抗ゲスタゲンと組合せて使用することもできる。

(5Z, 13E) - (9R, 11R, 15S) - 9-クロル-3-オキサ-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-5, 13-プロスタジエン酸 (A) は³H-POD₂に比較して、受容体試験において競争因子0.5を示した。更に化合物Aは世界知的所有権機関 (WO) 第86/05488号明細書からの(5Z, 13E) - (9R, 11R, 15S) - 9-クロル-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-5, 13-プロスタジエン酸に比較して、豚尿内 (i.v.) 投与により血圧を2倍以上も良好に低下させた。

新規のプロスタグランジン類似体は胎からの膜標本中の受容体に対する高い親和性を有しかつその特性の結果、精神的経過、例えば睡眠の影響に用いることができる。

ジメチル-4, 13-プロスタジエン酸メチルエステル

ポリジシリン10ml中の(4Z, 13E) - (9S, 11R, 15R) - 9-ヒドロキシ-16, 16-ジメチル-11, 15-ビス-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) - 4, 13-プロスタジエン酸メチルエステル1.00gの溶液にメチルスルホンクロリド3.19gを0℃で加える。20℃で4時間攪拌しかつ次いでこの溶液をトルオール10ml中のテトラブチルアンモニウムクロリド9.99gの懸濁液に加える。0℃で15時間の攪拌後、更に40℃で7時間攪拌する。引抜き水100ml以上に加えかつエーテル各50mlで3回抽出する。その後有機相を塩水20mlで2回ずつ洗浄し、MgSO₄上で乾燥しかつ真空中濃縮蒸発させ、残渣を得て、これをヘキサン/エーテル0~40%を用いて柱ゲルでのクロマトグラフィーにかけ、油状の(4Z, 13E) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロル-16, 16-ジメチル-11, 15-ビス-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) - 4, 13-プロスタジエン酸メチルエステル83.9mgを得る。保護基の脱除のために、得られたエステルを酢酸/水/テトラヒドロフラン(65/35/10)よりなる混合液3.1mlと共に20℃で24時間攪拌する。トルオールの添加及び真空中溶剤の濃縮蒸発後、残渣を柱ゲルでのクロマトグラフィーにかけ、脂

原料としてトルオール／イロパノール0～10%を用いて、炭素化合物326号が無色の油状物として得られる。

IR (CHCl₃): 3600, 3420, 2945, 1730, 1021, 977/cm.

出発物質として使用する9α-アルコールを次のように得る:

1a) (5B2, 13B) - (98, 11R, 15R) - 9-ヒドロキシ-5-メトキシ-16, 16-ジメチル-11, 15-ビス-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-1, 2, 3, 4-テトラノール-5, 13-プロスタジエン

ジメチルスルホキシド及びテトラヒドロフランから2:1の割合で成る混合物135g中の(メトキシメチル)-トリフェニル-ホスホニウムクロリド32.5gの溶液にカリウム-*t*-ブチラート10.6gを0℃で加えかつ0℃で30分間攪拌する。引続きテトラヒドロフラン56g中の(2R, 3aR, 4R, 5R, 6aR)-4-[(E)-(3R)-4, 4-ジメチル-3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-1-オクタニル]-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-ペルヒドロシクロペンタ[b]フラン-2-オール7.15gの溶液を添加する。20℃で3.5時間攪拌し、次いで塩水300ml上加え、エーテル各200mlで3回抽出し、MgSO₄上で乾燥しかつ

-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラノール-13-プロステナール

酢酸/水/テトラヒドロフラン(65/35/10)よりなる混合物345g中の(5B2, 13B) - (98, 11R, 15R) - 9-アセトキシ-5-メトキシ-16, 16-ジメチル-11, 15-ビス-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-1, 2, 3, 4-テトラノール-5, 13-プロスタジエン7.72gの溶液を40℃で20時間攪拌する。トルオールの添加及び真空中で溶媒の濃縮蒸発の後、残液をヘキサン/酢酸エチル0～50%を用いる硅胶ゲルでのクロマトグラフィーにかけると炭素化合物4.98gが油状物として得られる。

IR (CHCl₃): 3605, 3425, 2963, 2935, 2233, 1728, 1020, 973/cm.

1d) (13B) - (98, 11R, 15R) - 9-アセトキシ-16, 16-ジメチル-11, 15-ビス-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-2, 3, 4, 5-テトラノール-13-プロステナール

塩化メチレン145g中の(13B) - (98, 11R, 15R) - 9-アセトキシ-11, 15-ジヒドロキシ-16, 16-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラノール-13-プロステナール4.98gの溶液に、ジヒドロピラン5.14g及びp-トルオールスル

真空中で濃縮蒸発する。油状の残液をヘキサン/酢酸エチル0～50%を用いて硅胶ゲルでのクロマトグラフィーにかけると炭素化合物7.83gが油状物として得られる。

IR (CHCl₃): 3510, 2950, 1655, 1022, 977/cm.

1b) (5B2, 13B) - (98, 11R, 15R) - 9-アセトキシ-5-メトキシ-16, 16-ジメチル-11, 15-ビス-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-1, 2, 3, 4-テトラノール-5, 13-プロスタジエン

ピリジン9.6g中の(5B2, 13B) - (98, 11R, 15R) - 9-ヒドロキシ-5-メトキシ-16, 16-ジメチル-11, 15-ビス-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-1, 2, 3, 4-テトラノール-5, 13-プロスタジエン7.83gの溶液に、無水酢酸4.8gを0℃で加えかつ20℃で20時間攪拌する。次いで真空中で濃縮しかつ油状残液をヘキサン/酢酸エチル0～30%を用いて硅胶ゲルでのクロマトグラフィーにかけると炭素化合物7.72gが油状物として得られる。

IR (CHCl₃): 2945, 1730, 1657, 1022, 975/cm.

1c) (13B) - (98, 11R, 15R) - 9-アセトキシ-11, 15-ジヒドロキシ-16, 16

ホン酸4.6gを0℃で加える。20℃で1時間の攪拌の後、トリエチルアミン0.1gを加えかつ20℃で更に15分間攪拌する。溶液を真空中で濃縮蒸発した後、残液をヘキサン/酢酸エチル0～30%を用いて硅胶ゲルでのクロマトグラフィーにかけると炭素化合物5.43gが油状物として得られる。

IR (CHCl₃): 2950, 2230, 1725, 1020, 975/cm.

1e) (2R, 4aR, 5R, 6R, 7aR) - 5-[(E)-(3R)-4, 4-ジメチル-3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-1-オクタニル]-6-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-ペルヒドロシクロペンタ-[b]-ピラン-2-オール

メタノール120g中の(13B) - (98, 11R, 15R) - 9-アセトキシ-16, 16-ジメチル-11, 15-ビス-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-2, 3, 4, 5-テトラノール-13-プロステナール5.43gの溶液に、無水の炭酸カリウム2.13gを20℃で加えかつ引続き20時間この温度で攪拌する。その後クエン酸でpH-値を6に調整しかつ溶液を真空中で濃縮する。残液を塩化メチレン200ml中に入れ、塩水各30mlで2回洗浄しかつMgSO₄を介して乾燥させる。真空中で溶媒の濃縮蒸発の後、残液をヘキサン/酢酸エチル0～30%を用いて硅胶ゲルでのクロマトグラフィーにかけると炭素化

合物4.43gが油状物として得られる。

IR (CHCl₃): 3600, 3420, 2945, 1020, 977/cm.

1f) (4Z, 13E) - (9R, 11R, 15R) - 9-ヒドロキシ-16, 16-ジメチル-11, 15-ビス-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-4, 13-プロスタジエン酸メチルエステル

ジメチルスルホキシド及びテトラヒドロフランから2:1の割合で成る混合物81g中の(3-カルボキシプロピル)-トリフェニル-ホスホニウムプロミド23.7gの溶液に、カリウム-*tert*-ブチラート108gを0℃で加えかつ30分間0℃で攪拌する。引抜きテトラヒドロフラン33g中の(2R, 4aR, 5R, 6R, 7aR) - 5-[(8)-(3R)-4, 4-ジメチル-3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-1-オクタニル]-6-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-ペルヒドロペンタ[b]ピラン-2-オール4.43gの溶液を添加しかつ3時間20℃で攪拌する。次いで水500ml上加え、クエン酸でpH4に酸性にしかつ塩化メチレンで数回抽出する。有機性抽出物を引抜き塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させかつ真空中濃縮蒸発させる。残渣を塩化メチレン210ml中に溶かし、過剰量のエーテル性ジアゾメタンで15分間処理し、溶液を濃縮蒸発乾固させる。油状残渣をヘキサン/エーテル0~90%を用いて柱層

メチル-11, 15-ビス-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-4, 13-プロスタジエン酸メチルエステル1.05gの溶液に、*p*-トルオールスルホン酸クロリド715mgを0℃で加える。1時間後に水浴を取り除き、48時間20℃で放置する。次いで再び0℃に冷却し、水0.1mlを加えかつ1時間攪拌する。後処理のために氷冷のエーテルで希釈し、氷冷の10%の炭酸、炭酸水素ナトリウム溶液及び塩水で順に抽出し、MgSO₄上で乾燥しかつ真空中濃縮蒸発させる。油状の9-トリシレート1.43gを得、これをジメチルスルホキシド50ml中に溶かし、亜硝酸カリウム3.7gを加えかつ3時間80℃に加熱する。次いで水で希釈し、エーテルで抽出し、抽出物を塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させかつ真空中濃縮蒸発させる。残渣をヘキサン/酢酸エチル0~50%を用いる硅胶ゲルのクロマトグラフィーにより精製しかつ蒸留化合物612mgが油状物として得られる。

IR (CHCl₃): 3600, 3415, 2945, 1735, 1020, 977/cm.

例 3

(4Z, 13E) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロル-11, 15-ジヒドロキシ-16, 16-ジメチル-4, 13-プロスタジエン酸

メタノール15ml中の(4Z, 13E) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロル-11, 15-ジヒド

ゲルでのクロマトグラフィーにける。蒸留化合物4.61gが油状物として得られる。

IR (CHCl₃): 3600, 2950, 1735, 1022, 977/cm.

例 2

(4Z, 13E) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロル-11, 15-ジヒドロキシ-16, 16-ジメチル-4, 13-プロスタジエン酸メチルエステル

例1と同様に、(4Z, 13E) - (9R, 11R, 15R) - 9-ヒドロキシ-16, 16-ジメチル-11, 15-ビス-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-4, 13-プロスタジエン酸メチルエステル612mgから蒸留化合物185mgが油状物として得られる。

IR (CHCl₃): 3600, 3420, 2960, 1735, 1022, 976/cm.

出発物質として使用する9β-アルコールを次のようにして製造する:

2a) (4Z, 13E) - (9R, 11R, 15R) - 9-ヒドロキシ-16, 16-ジメチル-11, 15-ビス-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-4, 13-プロスタジエン酸メチルエステル
ピリジン16ml中の(4Z, 13E) - (9S, 11R, 15R) - 9-ヒドロキシ-16, 16-ジ

ロキシ-16, 16-ジメチル-4, 13-プロスタジエン酸メチルエステル326mgの溶液に水5ml中に溶かした水酸化カリウム400mgを加えかつ4時間20℃で攪拌する。真空中濃縮した後水70mlで希釈し、クエン酸でpH4に酸性にしかつ酢酸エチルで数回抽出する。抽出物を塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥しかつ真空中濃縮蒸発させる。残渣を塩化メチレン/アセトン0~90%を用いる硅胶ゲルのクロマトグラフィーにより精製しかつ蒸留化合物215mgが油状物として得られる。

IR (CHCl₃): 3600, 3400, 2955, 1712, 1020, 975/cm.

例 4

(4Z, 13E) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロル-11, 15-ジヒドロキシ-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-4, 13-プロスタジエン酸メチルエステル

例1と同様に、(4Z, 13E) - (9R, 11R, 15R) - 9-ヒドロキシ-16-フェノキシ-11, 15-ビス-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-17, 18, 19, 20-テトラノール-4, 13-プロスタジエン酸メチルエステル1.48gから蒸留化合物470mgが無色の油状物として得られる。

IR (CHCl₃): 3600, 3425, 2958, 1732,

1600、1585、1020、977

/cm.

表題化合物の製造のための出発物質を(2R, 3aR, 4R, 5R, 6aS) - 4 - [(8) - (3R) - 4 - フェノキシ - 3 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - 1 - プチニル] - 5 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - ベルヒドロシクロペンタ [b] フラン - 2 - オールから例1aに依り得る。

例 5

(4Z, 13E) - (9R, 11R, 15R) - 9 - クロール - 11, 15 - ジヒドロキシ - 16 - フェノキシ - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 4, 13 - プロスタジエン酸

例3と同様に、(4Z, 13E) - (9R, 11R, 15R) - 9 - クロール - 11, 15 - ジヒドロキシ - 16 - フェノキシ - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 4, 13 - プロスタジエン酸メチルエステル470mgから表題化合物411mgが油状物として得られる。

IR (CHCl₃): 3600、3420、2948、1712、1600、1587、1022、977 /cm.

例 6

(4Z, 13E) - (9R, 11R, 15R) - 9 - フルオール - 11, 15 - ジヒドロキシ - 16, 16 - ジメチル - 4, 13 - プロスタジエン酸

例3と同様に、(4Z, 13E) - (9R, 11R, 15R) - 9 - フルオール - 11, 15 - ジヒドロキシ - 16, 16 - ジメチル - 4, 13 - プロスタジエン酸メチルエステル306mgから表題化合物252mgが油状物として得られる。

IR (CHCl₃): 3600、3420、2950、1710、1020、977 /cm.

例 8

(5Z, 13E) - (9R, 11R, 15S) - 9 - クロール - 15 - シクロヘキシル - 11, 15 - ジヒドロキシ - 3 - オキサ - 16, 17, 18, 19, 20 - ペンタノール - 5, 13 - プロスタジエン酸 - ヒ - プチルエステル

(5Z, 13E) - (9S, 11R, 15S) - 15 - シクロヘキシル - 9 - ヒドロキシ - 3 - オキサ - 11, 15 - ビス - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - 16, 17, 18, 19, 20 - ペンタノール - 5, 13 - プロスタジエン酸 - ヒ - プチルエステル2.54g及びメチルスルホンクロリド773mgから、例1と同様に、油状の(5Z, 13E) - (9R, 11R, 15S) - 9 - クロール - 15 - シクロヘキシル - 3 - オキサ - 11, 15 - ビス - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - 16, 17, 18, 19, 20 - ペンタノール - 5, 13 - プロスタジエン酸 - ヒ - プチルエステル2.32gが得られる。

- ジメチル - 4, 13 - プロスタジエン酸メチルエステル

塩化メチレン43ml及びピリジン1.1ml中の(4Z, 13E) - (9S, 11R, 15R) - 9 - ヒドロキシ - 16, 16 - ジメチル - 11, 15 - ビス - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - 4, 13 - プロスタジエン酸メチルエステル2.05gの溶液に70℃でジエチルアミノ炭素トリフルオリド(DAST)0.56mlを添加し、かつ3.5時間70℃で撹拌する。引抜き、0℃に冷却した5mlの炭酸水素ナトリウム溶液200ml上加え、かつ10分間強力に撹拌する。その後塩化メチレンで数回抽出し、抽出物を水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、かつ真空中濃縮蒸発させる。残液を酢酸/水/テトラヒドロフラン(6.5/3.5/10)よりなる混合物60mlと共に20℃で24時間撹拌し、トルオールの添加後に真空中濃縮蒸発させ、かつ粗生成物をトルオール/イソプロパノール0~10mlを用いる硅胶ゲルでのクロマトグラフィーにより精製する。表題化合物306mgが油状物として得られる。

IR (CHCl₃): 3605、3420、2958、1732、1018、975 /cm.

例 7

(4Z, 13E) - (9R, 11R, 15R) - 9 - フルオール - 11, 15 - ジヒドロキシ - 16, 16 - ジメチル - 4, 13 - プロスタジエン酸

保護基の脱を例1と同様に、行なう。溶離剤として塩化メチレン/アセトン0.5mlを用いて表題の化合物915mgが無色の油状物として得られる。

IR (CHCl₃): 3605、3410、2928、1742、1020、974 /cm.

出発物質として使用する9α-アルコールを次のように得る:

8a) (13E) - (9S, 11R, 15S) - 15 - シクロヘキシル - 9 - (ヒ - プチルジメチルシリル - オキシ) - 11, 15 - ビス - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - 2, 3, 4, 5, 6, 16, 17, 18, 19, 20 - テタノール - 13 - プロスタジエン酸メチルエステル

メタノール56ml中の(3aR, 4R, 5R, 6aS) - 4 - [(8) - (3S) - 3 - シクロヘキシル - 3 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - 1 - プロベニル] - 5 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - ベルヒドロシクロペンタ [b] - フラン - 2 - オン6.45gの溶液に1N苛性ソーダ水溶液56mlを加え、かつ24時間20℃で撹拌する。引抜きメタノール成分を真空中濃縮することにより除去し、かつこうして得る水溶液を冷却した10mlの濃縮でpH4.5に調整する。その後、先ず塩化メチレン/酢酸エチル(1/1)400mlで、かつ引抜き更に酢酸エチル各100mlで2回抽出する。有機性抽出物を塩水で洗浄

して中性にし、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、真空中で蒸発させる。残液を塩化メチレン63ml中に溶かし、過剰のエーテル性ジアメタンで15分間処理し、かつ溶液を蒸発させて乾燥させる。油状の残液をジメチルホルムアミド73ml中に溶かし、かつイミダゾール3.51g及び ϵ -ブチルジメチルシリルクロリド3.88gの添加後に4時間20℃で攪拌する。引抜き反応混合物をヘキサン/エーテル(1/1)600mlで希釈し、水100mlで洗浄し、かつ次いで塩水で洗浄して中性にする。 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、真空中で蒸発させ、かつヘキサン/酢酸エチル0~30mlを用いて硅胶ゲルでクロマトグラフィーにかけ、炭化化合物5.89gが油状物として得られる。

IR (CHCl₃) : 2930, 1728, 1018, 975 /cm.

8b) (138) - (98, 11R, 15S) - 15 - シクロヘキシル - 9 - (ϵ -ブチルジメチルシリルオキシ) - 11, 15 - ビス - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - 2, 3, 4, 5, 6, 16, 17, 18, 19, 20 - デカノール - 13 - プロステナール

トルオール240ml中の(138) - (98, 11R, 15S) - 15 - シクロヘキシル - 9 - (ϵ -ブチルジメチルシリルオキシ) - 11, 15 - ビス - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - 2, 3,

15 - ビス - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - 2, 3, 4, 5, 6, 16, 17, 18, 19, 20 - デカノール - 13 - プロステナール3.59gを添加し、かつ1.5時間20℃で攪拌する。引抜き混合物をペンタン2L中に攪拌下で加え、過剰し、かつ溶液を真空中で蒸発させる。油状の残液をテトラヒドロフラン143ml中に溶かし、ヘキサン中の1.6モルのブチルリチウム - 溶液10.9mlを-70℃で添加し、かつ1時間この温度で攪拌する。次いで20℃に加熱し、かつ更に1時間攪拌する。引抜き真空中で蒸発し、エーテル300mlで希釈し、かつ塩水で洗浄して中性にする。 Na_2SO_4 上での乾燥後に真空中で蒸発させる。そうして得られる残液を炭化化合物としてヘキサン/酢酸エチル0~20mlを用いて硅胶ゲルでクロマトグラフィーにかけ、炭化化合物4.34gが油状物として得られる。

IR (CHCl₃) : 3210, 2930, 970 /cm.

8d) (138) - (98, 11R, 15S) - 15 - シクロヘキシル - 9 - (ϵ -ブチルジメチルシリルオキシ) - 11, 15 - ビス - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - 2, 3, 4, 16, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 13 - プロステン - 5 - ノール

テトラヒドロフラン51ml中の(138) - (98, 11R, 15S) - 15 - シクロヘキシル - 9 - (ϵ -

4, 5, 6, 16, 17, 18, 19, 20 - デカノール - 13 - プロステンとメチルエステル5.76gの溶液に、トルオール中の1.2モルのDIBAL - 溶液24.2mlを-70℃で添加し、かつ更に2時間この温度で攪拌する。引抜きイソプロパノール3mlをこれに加え、10分間攪拌して、それから水12mlを添加する。溶液を除去した後、20℃で3時間攪拌して、生成した沈澱を過剰し、かつ酢酸エチルで洗浄する。溶液を蒸発させて乾燥させ、かつ残液をヘキサン/酢酸エチル0~40mlを用いて硅胶ゲルでクロマトグラフィーにかけ、炭化化合物4.15gが油状物として得られる。

IR (CHCl₃) : 2930, 2725, 1718, 1020, 972 /cm.

8c) (138) - (98, 11R, 15S) - 15 - シクロヘキシル - 9 - (ϵ -ブチルジメチルシリルオキシ) - 11, 15 - ビス - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - 1, 2, 3, 4, 16, 17, 18, 19, 20 - ノナノール - 13 - プロステン - 5 - イン

塩化メチレン180ml中のテトラブロメタン9.09g及び亜鉛末1.79gの懸濁液に、トリフェニルホスフィン7.20gを20℃で加え、かつ24時間この温度で攪拌する。次いで塩化メチレン37ml中の(138) - (98, 11R, 15S) - 15 - シクロヘキシル - 9 - (ϵ -ブチルジメチルシリルオキシ) - 11,

- ブチルジメチルシリルオキシ) - 11, 15 - ビス - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - 1, 2, 3, 4, 16, 17, 18, 19, 20 - ノナノール - 13 - プロステン - 5 - イン4.33gの溶液にヘキサン中の1.6モルのブチルリチウム - 溶液9.6mlを-20℃で添加し、かつ1時間-20℃で攪拌する。次いで蘇水パラホルムアルデヒド46.8mlを加え、かつ90分間0℃で攪拌する。引抜き水50mlで希釈し、かつエーテル各50mlで3回抽出する。有機抽出物を塩水各50mlで2回洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、かつ真空中で蒸発させる。残液をヘキサン/酢酸エチル0~30mlを用いて硅胶ゲルでクロマトグラフィーにかけ、炭化化合物3.11gが油状物として得られる。

IR (CHCl₃) : 3610, 3425, 2930, 1020, 977 /cm.

8e) (138) - (98, 11R, 15S) - 15 - シクロヘキシル - 3 - オキサ - 9 - (ϵ -ブチルジメチルシリルオキシ) - 11, 15 - ビス - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - 16, 17, 18, 19, 20 - ペンタノール - 13 - プロステン - 5 - インと ϵ -ブチルエステル

トルオール22ml中の(138) - (98, 11R, 15S) - 15 - シクロヘキシル - 9 - (ϵ -ブチルジメチルシリルオキシ) - 11, 15 - ビス - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - 2, 3, 4, 16,

17, 18, 19, 20 タノル-13-プロステン-5-イノール1.72gの溶液に、ブロン酢酸- ϵ -ブチルエステル2.84g、25%の可溶性ソーダ溶液8.8ml及び硫酸水素テトラブチルアンモニウム4.2gを加える。20℃で16時間の攪拌後に、エーテル100mlで希釈しかつクエン酸でpH6に酸性化する。エーテル各50mlで3回抽出し、合した有機相を塩水で洗浄しかつMgSO₄上で乾燥させる。真空中での濃縮後、残渣をヘキサン/酢酸エチル0~20%を用いて硅胶ゲルのクロマトグラフィーにかける。炭素化合物1.65gが油状物として得られる。

IR (CHCl₃) : 2937, 1745, 1020, 977 /cm.

8f) (5Z, 13E) - (9S, 11R, 15S) - 15-シクロヘキシル-3-オキサ-9-(ϵ -ブチルジメチルシリルオキシ)-11, 15-ビス-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5, 13-プロスタジエン酸- ϵ -ブチルエステル

トリオール480mg中の(13E) - (9S, 11R, 15S) - 15-シクロヘキシル-3-オキサ-9-(ϵ -ブチルジメチルシリルオキシ)-11, 15-ビス-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-13-プロステン-5-イン酸- ϵ -ブチルエステル1.73

る残渣をヘキサン/酢酸エチル0~50%を用いて硅胶ゲルのクロマトグラフィーにかける。炭素化合物2.54gが油状物として得られる。

IR (CHCl₃) : 3600, 3480, 2930, 1743, 1020, 974 /cm.

例 9

(5Z, 13E) - (9R, 11R, 15S) - 9-クロール-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5, 13-プロスタジエン酸
メタノール7.7ml中の(5Z, 13E) - (9R, 11R, 15S) - 9-クロール-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5, 13-プロスタジエン酸- ϵ -ブチルエステル857mgの溶液に、0.5規定の可溶性ソーダ溶液7.7mlを加えかつ18時間20℃で攪拌する。水50mlで希釈しかつクエン酸でpH5に酸性化する。塩化メチレン各50mlで3回抽出し、MgSO₄上で乾燥しかつ真空中で濃縮させる。残渣を塩化メチレン/アセトン0~15%を用いて硅胶ゲルのクロマトグラフィーにかける。炭素化合物7.5mgが油状物として得られる。

IR (CHCl₃) : 3605, 3410, 2930, 1738, 1020, 973 /cm.

例 10

g及びリンドラ 519mgよりなる混合物を水素雰囲気中で攪拌する。水素1当量の吸収後に通過する。残渣を真空中で濃縮後、残渣を硅胶ゲルのクロマトグラフィーにかける。溶剤としてヘキサン/酢酸エチル0~20%を用いて炭素化合物1.74gが油状物として得られる。

IR (CHCl₃) : 2930, 1745, 1020, 976 /cm.

8g) (5Z, 13E) - (9S, 11R, 15S) - 15-シクロヘキシル-9-ヒドロキシ-3-オキサ-11, 15-ビス-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5, 13-プロスタジエン酸- ϵ -ブチルエステル

(5Z, 13E) - (9S, 11R, 15S) - 15-シクロヘキシル-3-オキサ-9-(ϵ -ブチルジメチルシリルオキシ)-11, 15-ビス-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5, 13-プロスタジエン酸- ϵ -ブチルエステル3.24gを、テトラヒドロフラン中の1モルのテトラブチルアンモニウムフルオリド-溶液18.3ml中に加えかつ2時間20℃で攪拌する。水150mlを加えかつ塩化メチレン各100mlで2回抽出する。有機性抽出物を塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥しかつ真空中で濃縮させる。得られ

(5Z, 13E) - (9S, 11R, 15S) - 9-クロール-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5, 13-プロスタジエン酸

例8及び9と同様に、(5Z, 13E) - (9R, 11R, 15S) - 15-シクロヘキシル-9-ヒドロキシ-3-オキサ-11, 15-ビス-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5, 13-プロスタジエン酸- ϵ -ブチルエステルから炭素化合物が油状物として得られる。

IR (CHCl₃) : 3605, 3420, 2930, 1740, 1022, 975 /cm.

出発物質として使用する9 β -アルコールを次のようにして得る：

10a) (5Z, 13E) - (9R, 11R, 15S) - 15-シクロヘキシル-9-ヒドロキシ-3-オキサ-11, 15-ビス-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5, 13-プロスタジエン酸- ϵ -ブチルエステル

ピリジン37ml中の(5Z, 13E) - (9S, 11R, 15S) - 15-シクロヘキシル-9-ヒドロキシ-3-オキサ-11, 15-ビス-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-16, 17, 18,

19, 20-ペンタノール-5, 1-プロスタジエン酸-1-ヒブチルエステル2.68gの溶液に、p-トルオールスルホン酸クロリド1.71gを0℃で加える。1時間後に氷浴を除去し、かつ48時間20℃で放置する。次いで再び0℃に冷却し、水0.2mlを加えかつ1時間攪拌する。後処理のために氷浴のエーテルで希釈し、氷浴10%の硫酸、炭酸水素ナトリウム及び塩水で順に抽出し、MgSO₄上で乾燥させかつ真空中で濃縮乾燥させる。そうして得られる油状の9-トシレートにジメチルスルホキシド120ml中に溶かし、亜硝酸カリウム9gを加えかつ3時間80℃に加熱する。次いで水で希釈し、エーテルで抽出し、抽出物を塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、かつ真空中で濃縮乾燥させる。残渣をヘキサン/0~50%を用いる硅胶ゲルでのクロマトグラフィーにより炭化化合物を油状物として精製する。

IR (CHCl₃) : 3605, 3460, 2935, 1745, 1022, 975/cm.

例 11

(5Z, 13E) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロール-11, 15-ジヒドロキシ-16, 16-ジメチル-3-オキサ-5, 13-プロスタジエン酸
例8及び9と同様にして、(5Z, 13E) - (9S, 11R, 15R) - 9-ヒドロキシ-16, 16-ジメチル-3-オキサ-11, 15-ビス-(テト

更にDAST 0.1mlを加える。更に15分間後に5%の炭酸水素ナトリウム溶液50mlを加え、氷浴を除去し、10分間20℃で強力に攪拌し、次いで塩化メチレンで抽出し、抽出物を塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させかつ真空中で濃縮乾燥させる。残渣を、酢酸/水/テトラヒドロフラン(65/35/10)よりなる混合物20mlと共に20℃で24時間攪拌し、トルオールの添加後に真空中で濃縮乾燥し、かつ粗生成物をトルオール/インプロパノール0~10%を用いる硅胶ゲルでのクロマトグラフィーにより精製する。(5Z, 13E) - (9R, 11R, 15S) - 15-シクロヘキシル-9-フルオール-11, 15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5, 13-プロスタジエン酸-1-ヒブチルエステルを得て、これを例9と同様にして炭化する。炭化化合物52mgが油状物として得られる。

IR (CHCl₃) : 3600, 3410, 2930, 1740, 1022, 977/cm.

ラヒドロピラン-2-イルオキシ)-5, 13-プロスタジエン酸-1-ヒブチルエステルから炭化化合物を油状物として得る。

IR (CHCl₃) : 3600, 3400, 2935, 1740, 1020, 977/cm.

炭化化合物の製造のための出発物質を、例8aに依り、(2R, 3aR, 4R, 5R, 6aS) - 4-[(8) - (3R) - 4, 4-ジメチル-3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) - 1-オクタニル] - 5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) - ベルヒドロシクロペンタ[b]フラン-2-オールから得る。

例 12

(5Z, 13E) - (9R, 11R, 15S) - 15-シクロヘキシル-9-フルオール-11, 15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5, 13-プロスタジエン酸
塩化メチレン20ml及びピリジン0.5ml中の(5Z, 13E) - (9S, 11R, 15S) - 15-シクロヘキシル-9-ヒドロキシ-3-オキサ-11, 15-ビス-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) - 16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5, 13-プロスタジエン酸-1-ヒブチルエステル1.31gの溶液に、ジエチルアミノ炭素トリフルオリド(DAST) 0.3mlを-70℃で加えかつ15分間後に

国際調査報告

International Application No. PCT/DE 88/00452

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (Inventor's classification; symbols only, followed by IPC Classifications of International Patent Classification (IPC) in the form of Classifications and IPC)		
Int.Cl. ⁴ C07C 177/00; A61K 31/557		
E. FILIPSE SEARCHED		
Minimum Documentation Searched		
Classification System		
Int.Cl. ⁴ C07C 177/00; A61K		
Documentation Searched other than Minimum Documentation		
to the extent that such documents are included in the Patent Searched		
II. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category ¹	Classifications of Documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages ²	Relevant to Claim No. ³
Y	EP, A, 0030377 (SCHERING AG) 17 June 1981 see claims	1-3
Y	EP, A, 0069696 (SCHERING AG) 12 January 1983 see claims	1-3
Y	WO, A, 86/05488 (SCHERING AG) 25 September 1986 see claims	1-3

¹ Based on the nature of the documents. ² "A" documents defining the general state of the art which is not known to be of particular importance. ³ "Y" documents defining the general state of the art which is not known to be of particular importance. ⁴ "X" documents which may have been published in a form which is not known to be of particular importance. ⁵ "W" documents which may have been published in a form which is not known to be of particular importance. ⁶ "U" documents which may have been published in a form which is not known to be of particular importance. ⁷ "T" documents which may have been published in a form which is not known to be of particular importance. ⁸ "S" documents which may have been published in a form which is not known to be of particular importance. ⁹ "R" documents which may have been published in a form which is not known to be of particular importance. ¹⁰ "Q" documents which may have been published in a form which is not known to be of particular importance. ¹¹ "P" documents which may have been published in a form which is not known to be of particular importance. ¹² "O" documents which may have been published in a form which is not known to be of particular importance. ¹³ "N" documents which may have been published in a form which is not known to be of particular importance. ¹⁴ "M" documents which may have been published in a form which is not known to be of particular importance. ¹⁵ "L" documents which may have been published in a form which is not known to be of particular importance. ¹⁶ "K" documents which may have been published in a form which is not known to be of particular importance. ¹⁷ "J" documents which may have been published in a form which is not known to be of particular importance. ¹⁸ "I" documents which may have been published in a form which is not known to be of particular importance. ¹⁹ "H" documents which may have been published in a form which is not known to be of particular importance. ²⁰ "G" documents which may have been published in a form which is not known to be of particular importance. ²¹ "F" documents which may have been published in a form which is not known to be of particular importance. ²² "E" documents which may have been published in a form which is not known to be of particular importance. ²³ "D" documents which may have been published in a form which is not known to be of particular importance. ²⁴ "C" documents which may have been published in a form which is not known to be of particular importance. ²⁵ "B" documents which may have been published in a form which is not known to be of particular importance. ²⁶ "A" documents which may have been published in a form which is not known to be of particular importance.		
III. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Issuing of the International Search Report	
11 October 1988 (11.10.88)	28 October 1988 (28.10.88)	
International Searching Authority	Signature of Authorised Officer	
EUROPEAN PATENT OFFICE		

Form PCT/ISA/205 (Issued since January 1988)

国際調査報告

DE 8800452
SA 23342

This entry lists the patent family members relating to the patent document cited in the above-mentioned international search report.
The numbers are as mentioned in the European Patent Office EDP file as 18/10/88.
The European Patent Office is in no way liable for those patent numbers which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0030377	17-06-81	DE-A- 2950027	11-06-81
		JP-A- 56092860	27-07-81
		AT-B- E6364	15-03-84
		US-A- 4444788	24-04-84
		AU-B- 543797	02-05-85
		CA-A- 1196327	05-11-85
EP-A- 0069696	12-01-83	JP-A- 58008059	18-01-83
		AU-A- 8552882	06-01-83
		DE-A- 3126924	20-01-83
		US-A- 4454339	12-06-84
		CA-A- 1218060	17-02-87
		AU-B- 559449	12-03-87
WO-A- 8605488	25-09-86	DE-A- 3510978	25-09-86
		EP-A- 0215860	01-04-87
		JP-T- 63500795	24-03-88

EPO 00000000

For more details about the entries see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/83

第1頁の続き

⑤Int. Cl. 5

識別記号

庁内整理番号

C 07 C 43/178
405/00

5 0 3

D 7419-4H
E 7419-4H

優先権主張 ⑤1987年7月17日⑤西ドイツ(DE)⑤P3724190.7

⑤発明者	スクバラ, ヴエルナー	ドイツ連邦共和国	1000	ベルリン	28	オルヴェンシュトラッセ
			13			
⑤発明者	フォアブリュツゲン, ヘルムート	ドイツ連邦共和国	1000	ベルリン	27	ヴィルケシュトラッセ
			7			
⑤発明者	ラーデュヒエル, ベルント	ドイツ連邦共和国	1000	ベルリン	28	ゴランツシュトラッセ
			132			
⑤発明者	ローゲ, オラフ	ドイツ連邦共和国	1000	ベルリン	27	ベカシネンヴェーク
⑤発明者	エルガー, ヴアルター	ドイツ連邦共和国	1000	ベルリン	33	シヨルレマーアレー
			ベア			
⑤発明者	シュテュルツェベヒヤー, クラウス-シュテフエン	ドイツ連邦共和国	1000	ベルリン	46	ブリギッテンシュトラッセ
			6アー			
⑤発明者	ティーラウフ, カール-ハインツ	ドイツ連邦共和国	1000	ベルリン	37	ホツホヴィルトブファート
			45			